

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 7 月 16 日 (2020.7.16)

【公表番号】特表 2019-517564 (P2019-517564A)

【公表日】令和 1 年 6 月 24 日 (2019.6.24)

【年通号数】公開・登録公報 2019-024

【出願番号】特願 2018-564739 (P2018-564739)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/385 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/502 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/537 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/00

A 6 1 K 39/00 G

A 6 1 K 39/385

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/537

A 6 1 K 31/454

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 4 日 (2020.6.4)

【手続補正 1】

【請求項 1】

$$\text{Lig-L}^1\text{-A}-\left(\text{Y}^2-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-\text{Y}-\text{D}\right)_n$$

【請求項 2】

【請求項 3】

$$\text{HO}-\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{Si}}}-\text{Y}-\text{D}$$

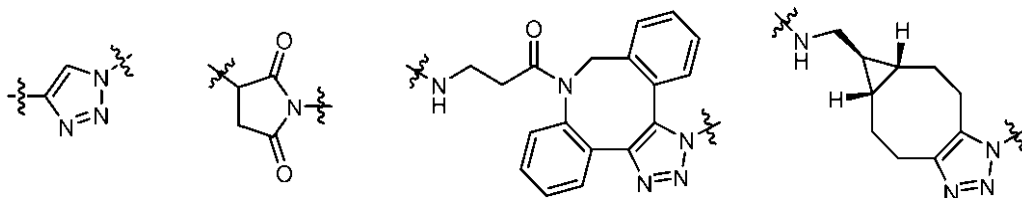
【請求項4】

【請求項 5】

The image shows two chemical structures. The left structure is a repeating unit of a polymer, consisting of a central carbon atom bonded to two oxygen atoms, which are part of a six-membered ring. The right structure is a repeating unit of a copolymer, consisting of a central carbon atom bonded to two oxygen atoms, which are part of a six-membered ring, and a nitrogen atom bonded to a carbonyl group.

【請求項 6】

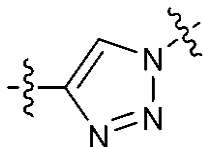
BO が、



及び－S－からなる群から選択される請求項 1～5 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 7】

B O が、



である請求項 1～6 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 8】

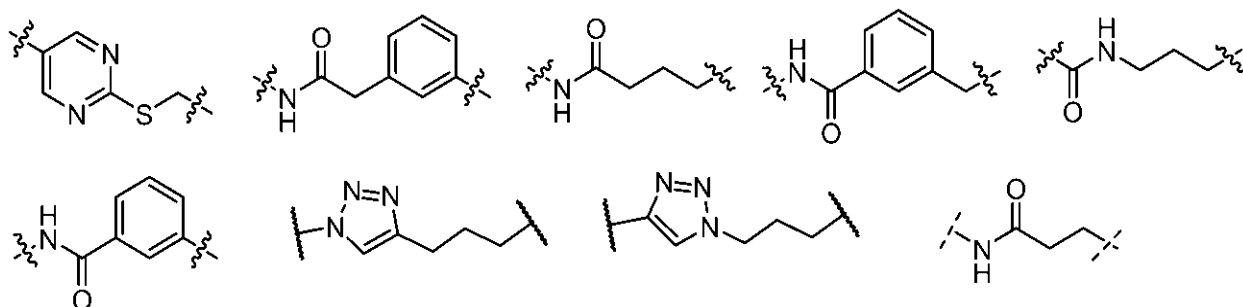
$L^{2,2}$ が、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(OCH_2-CH_2)_s-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-(CH_2)_i-$ 、 $-(CH_2)_i-(OCH_2-CH_2)_s-$ 、及び C_{1-6} アルキレンからなる群から選択され、ここで、 s は、各々の場合、0～10 であり、 i は、1、2、または 3 である請求項 1～7 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 9】

SL が、 $-NR^Y-C(O)-(CH_2)_j-$ フェニル $-(CH_2)_q-$ （ここで、 R^Y は、水素または C_{1-3} アルキルであり、 j は、0、1、2、3、または 4 であり、 q は、0、1、または 2 である）、5～6 員のヘテロアリール $-S-(CH_2)_p-$ （ここで、 p は、0、1、2、または 3 である）、結合手及び $-NR^Y-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン（ここで、 R^Y は、水素または C_{1-3} アルキルである）からなる群から選択される請求項 1～8 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 10】

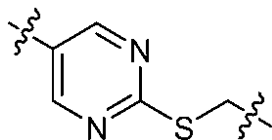
SL が、



からなる群から選択される請求項 1～9 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 11】

SL が、



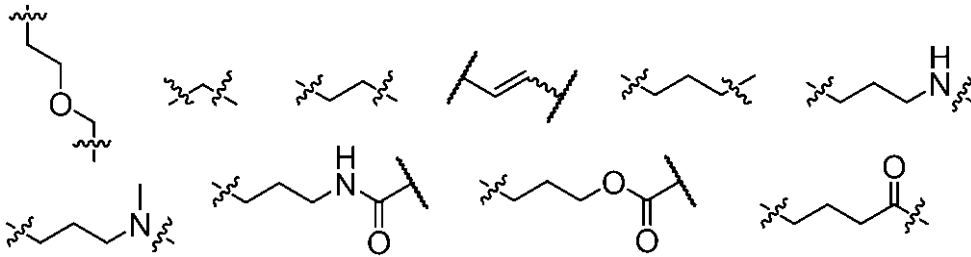
である請求項 1～10 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 12】

Y が、結合手、 C_{1-4} アルキレン、 C_{1-4} アルキレン $-NR^Y-$ 、 C_{1-4} アルキレン $-C(O)-$ 、及び C_{1-4} アルキレン $-C(O)-NR^Y-$ からなる群から選択され、ここで、 R^Y は、水素または C_{1-3} アルキルである請求項 1～11 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 13】

Y が、結合手、



からなる群から選択される請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 14】

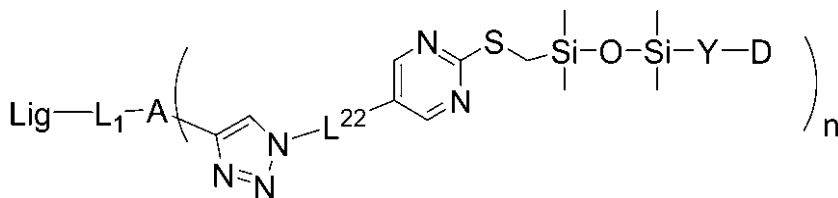
L^1 が、 C_{1-30} アルキレンであり、ここで、 L^1 の 1、2、3、4、5、6、7、または 8 個のメチレン単位は、フェニル、ヘテロアリール、 $-N(R^{1Y})-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $(-O-CH_2-CH_2)_s-$ 、及び $(CH_2-CH_2-O)_s-$ からなる群から各々選択される置換基によって任意選択で及び独立して置換され、ここで、 s は、3 ～ 10 の整数であり、 R^{1Y} は、各々の場合、水素及び C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択される請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 15】

D が、ビンカアルカロイド、オーリスタチン、メイタンシン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、カンプトテシン、SN38、PARP 阻害剤、サリノマイシン、キナーゼ阻害剤、siRNA 及び核ホルモン調節剤からなる群から選択される請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 16】

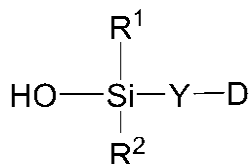
前記薬物複合体が、



によって表される請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の薬物複合体。

【請求項 17】

以下の式で表されるシラノール系治療的ペイロードならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物。



(式中、

D は、標的細胞または組織に作用することができる薬物部分であり、

Y は、結合手及び C_{1-20} アルキレンからなる群から選択される二価スペーサ部分であり、ここで、 C_{1-20} アルキレンの 1、2、3 または 4 個のメチレン単位は、 C_3-8 シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、スピロ環、ヘテロアリール、 $-NR^{1Y}-$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル、

$\text{—NR}^1\text{Y—C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{—N(C}_{1-3}\text{ アルキル)—C}_{1-6}$ アルキル—NH—C(O)—、 —NH—C_{1-6} アルキル—N(C₁₋₃ アルキル)—C(O)—、 $\text{—SO}_2\text{—NR}^1\text{Y—C}_{0-6}$ アルキル、 $\text{—N(R}^1\text{Y)SO}_2\text{—C}_{0-6}$ アルキル、 $\text{—SO}_2\text{—ヘテロシクリル—C}_{0-6}$ アルキル、 —ヘテロシクリル—C(O)— 、 —ヘテロシクリル—C_{0-6} アルキル—NR¹Y—C(O)—、 $\text{—NR}^1\text{Y—C}_{0-6}$ アルキレン—ヘテロシクリル—C(O)—、 —O—C_{1-6} アルキレン—C(O)—、 —O—C_{1-15} アルキレン—NR¹Y—C(O)—、及び —O—C_{1-15} アルキレン—C(O)—NR¹Y—、 —O—C_{1-6} アルキレン—によって任意選択で及び独立して置換され、ここで、Yは、任意選択で置換され、

各々の場合に独立して、R¹Yは、H、C₁₋₆ アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択で、 —COOH 、カルボニル、オキシム、ヒドラジド、ヒドラジン、尿素、チオ尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

sは、1～15の整数であり、

R¹及びR²は、各々、 —OH 、C₁₋₆ アルキル、 —O—C_{1-6} アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、 —C_{1-6} アルキル—NR^aR^b、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、C₁₋₆ アルキル、 —O—C_{1-6} アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、 —C_{1-6} アルキル—NR^aR^b、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $\text{—NH(C}_{1-6}\text{ アルキル)}$ 、 $\text{—N(C}_{1-6}\text{ アルキル})}_2$ 、オキソ、 —COOH 、 —C(O)O—C_{1-6} アルキル、 —O—C(O)—C_{1-6} アルキル、 —NHC(O)C_{1-6} アルキル、 —C(O)NH_2 、 —C(O)NHC_{1-6} アルキル、 $\text{—C(O)N(C}_{1-6}\text{ アルキル})}_2$ 、 —NHC(O)CF_3 、 $\text{—PO}_3\text{H}$ 、 $\text{—OPO}_3\text{H}$ 、 $\text{—C(O)—NR}^a\text{—SO}_2\text{—C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{—SO}_3\text{H}$ 、 $\text{—SO}_2\text{—NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{—NR}^a\text{—SO}_2\text{—C}_{1-6}$ アルキル、及び $\text{—SO}_2\text{—NR}^a\text{—C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択された1以上の置換基によって任意選択で置換され、

R₁、R₂、Y、及びDの任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、4～10員の炭素環もしくは複素環またはスピロ環を形成してもよく、ここで、4～10員の複素環は、O、S、SO、SO₂、またはNから選択される1以上の追加のヘテロ原子を任意選択で含んでもよく、ここで、4～10員の炭素環または複素環は、任意選択で置換され、形成された各環は、任意選択で、単一の共有された原子または単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよく、

R^a及びR^bは、各々の場合、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、及びフェニルは、任意選択で置換されていてもよく、またはR^a及びR^bは、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、SO、SO₂、またはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含む4～8員の複素環を形成し、ここで、前記4～8員のヘテロ環式環は、任意選択で置換されている。)

【請求項18】

R¹及びR²が同じでも異なってもよい請求項17に記載のシラノール系ペイロード。

【請求項19】

R¹及びR²は、各々独立して、C₁₋₆ アルキルから選択される請求項17または1

8に記載のシラノール系ペイロード。

【請求項20】

R^1 及び R^2 がメチルである請求項19に記載のシラノール系ペイロード。

【請求項21】

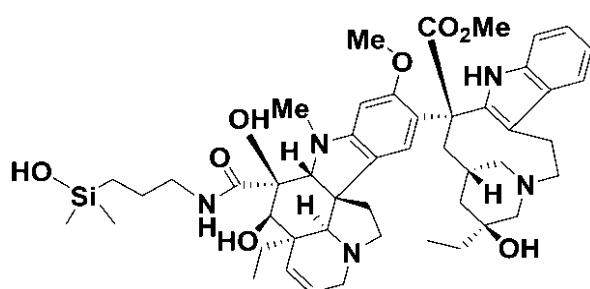
前記ペイロードが、細胞内生体分子標的に結合することができる請求項17～20のいずれか一項に記載のシラノール系複ペイロード。

【請求項22】

前記ペイロードが、細胞傷害性剤、代謝調節剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗感染剤、抗原、siRNA、mRNA、及びmiRNAからなる群から選択される疾患修飾剤のシラノール系類似体である請求項17～21のいずれか一項に記載のシラノール系ペイロード。

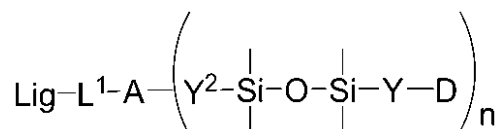
【請求項23】

前記ペイロードが、以下の化合物によって表される請求項17～22のいずれか一項に記載のシラノール系ペイロード。



【請求項24】

請求項17～23のいずれか一項に記載のシラノール系ペイロードを細胞または組織に送達する方法であって、前記細胞または組織を以下によって表される薬物複合体と接触させることを含む方法。



(式中、

Ligは、標的化部分であり、

L^1 は、リンカー部分であり、

Aは、アダプター部分または結合手であり、

Y^2 は、 L^2 または $\text{-BO-}L^2\text{-SL-}$ で表され、ここで、BOは、結合手であるかまたは縮合された双直交リンカー部分であり、 L^2 は、第2のリンカー部分であり、SLは、任意選択による触媒部分であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、または7であり、

Yは、二価スペーサ部分であり、

Dは、各々の場合、薬物部分である。)